

Sindrome nefrosica e sepsi da Gram negativi in corso di strongiloidiasi: considerazioni su un caso in immigrato immunocompetente

Nephrotic syndrome and Gram-negative sepsis in a patient with strongyloidiasis: a case report

Ugo Rotolo¹, Francesco Scarlata², Salvatore Giordano², Calogera Tortorici¹, Luisa Bono¹, Mario Coglitore¹, Cesare Faraci¹, Laura Infurnari², Raffaella Rubino², Amelia Romano²

¹U.O. di Nefrologia e Dialisi, A.R.N.A.S. Civico, Palermo, Italy;

²Istituto di Patologia Infettiva e Virologia, Università di Palermo, Italy

INTRODUZIONE

La strongiloidiasi è una geelmintiasi, diffusa nelle regioni tropicali e subtropicali ed in particolare nel Sud-Est asiatico, in Brasile e nell'Africa sub-sahariana, il cui agente etiological è *Strongyloides stercoralis*. Si stima che nel mondo gli individui infestati siano circa dieci milioni, sebbene non sia disponibile una valutazione precisa. Casi autoctoni vengono segnalati anche in Europa. In Italia le zone storicamente più colpite sono le aree rurali della pianura padana [1, 2].

Agente etiological della strongiloidiasi umana è *Strongyloides stercoralis*, piccolo nematode a ciclo riproduttivo piuttosto complesso.

Le forme infestanti, in grado di penetrare attraverso soluzioni di continuo anche minuscole della cute umana, sono le larve strongiloidi che, in adatte condizioni ambientali, sono in grado di vivere nel suolo per parecchi mesi.

Una volta penetrate, le larve migrano per via ematica arrivando al cuore destro e ai capillari polmonari, per lesione dei quali passano agli alveoli ed alle vie aeree. La maggior parte delle larve viene espettorata, le altre vengono degluite e raggiungono l'intestino tenue, ove dopo due mute danno luogo a femmine adulte partenogenetiche parassite (2-3 mm x 30-40 µm di diametro) e a maschi adulti che, non in grado di invadere la parete intestinale, vengono rapida-

mente eliminati con le feci. Le femmine invece depongono uova da cui si sviluppano larve rabditoidi che, eliminate con le feci, in condizioni ambientali favorevoli, si trasformano in larve strongiloidi infestanti oppure in forme a vita libera. Esiste anche la possibilità di un'autoinfestazione umana endogena qualora una larva rabditoide dia origine ad una larva strongiloide nello stesso intestino del soggetto parassitato. Tale capacità di *Strongyloides stercoralis* è responsabile del decorso cronico dell'infezione [1]. Piuttosto proteiforme è la sintomatologia. La penetrazione percutanea delle larve può accompagnarsi ad una dermatite pruriginosa diffusa oppure a quadri di *Larva Migrans Cutanea* (più frequente comunque in caso di infestazione da strongiloidi animali), così come il passaggio delle larve attraverso i polmoni può accompagnarsi ai sintomi della sindrome di Löeffler. I sintomi gastrointestinali comprendono dolori addominali crampiformi, turbe dell'alvo, nausea e vomito. Nell'ospite immunocompromesso e in presenza di AIDS conclamato o in presenza di fattori di rischio quali l'etilismo si possono verificare forme croniche o a decorso particolarmente grave in cui le larve rabditoidi passano in circolo impiantandosi in vari organi e tessuti (soprattutto fegato, polmoni e miocardio) e, veicolando batteri di provenienza intestinale, possono innescare sepsi da Gram negativi [1].

■ CASO CLINICO

C.C.B.C., maschio, di anni 25, originario dell'Ecuador, in Italia da tre anni, non era mai tornato nel Paese di origine e non aveva effettuato viaggi in altri paesi in via di sviluppo. Nel giugno 2005 veniva ricoverato presso l'U.O. di Medicina Interna dell'Ospedale Ingrassia di Palermo per iperpiressia, sindrome diarroica e dolori addominali, dopo una storia di quattro giorni di cefalea e faringodinia. Per la comparsa di edemi declivi ed ipertensione arteriosa il paziente veniva quindi trasferito presso l'U.O. di Nefrologia dell'Ospedale Civico con diagnosi di accettazione di sindrome nefrosica.

Al ricovero gli esami di routine rivelavano una spiccata proteinuria (>400 mg/dl), ipoproteinemia (3,6 g/dl), ipoalbuminemia (1,82 g/dl), ipercolesterolemia (340 mg/dl), ipertrigliceridemia (132 mg/dl), creatininemia 1,2 mg/dl, PCR 0,31 mg/dl, globuli bianchi di 7.370 cellule/ mm^3 con ipereosinofilia (9,2%) e numero assoluto di eosinofili 678 mm^3 . La funzione coagulativa risultava compromessa con AP: 66%, PTT: 38 sec., ATIII: 52%, Fibrinogenemia: 698 mg/dl e PLT: 95.000.

Venivano quindi avviati anche esami microbiologici e precisamente una VDRL, la ricerca di anticorpi anti-HCV ed anti-HIV, anti-HAV, di HBsAg, la ricerca batterioscopica di BK nelle urine e l'urinocoltura nonché la ricerca di anticorpi anti-DNA, ENA ed ANCA, tutti con esito negativo. Veniva inoltre eseguita una emocoltura con isolamento di *E. coli* e stafilococco coagulasi negativo, entrambi sensibili al trimetoprim/sulfametossazolo. Lo stafilococco coagulasi negativo era da ritenersi con buona approssimazione espressione di inquinamento della coltura. Per quanto riguarda la sensibilità *in vitro* dello stipite di *E. coli* isolato agli antibiotici di comune impiego, questi risultava sensibile al cotrimossazolo, alla ciprofloxacina e all'aztreonam, resistente o con sensibilità intermedia ad amoxicillina, amoxicillina/clavulanato, tetraciline e cloramfenicolo. La biopsia renale evidenziava un quadro immunomorfologico compatibile con glomerulopatia a lesioni minime. L'ECG e l'ecografia renale risultavano essere nei limiti della norma. All'esame parassitologico delle feci, richiesto per la presenza di alvo diarroico e algie addominali, venivano trovate larve rabditoidi di *S. stercoralis* (Figura 1).

In considerazione dell'antibiogramma, nonché della facilità di somministrazione, del rapido assorbimento per via orale, dei processi di me-

tabolizzazione a livello epatico e della buona tollerabilità veniva effettuata terapia con cotrimossazolo (800 mg di sulfametossazolo +160 mg di trimetoprim ogni 12 ore per 10 giorni) a cui veniva affiancata terapia con albendazolo (400 mg ogni 12 ore per tre giorni) e steroide (prednisone alla dose di 1 mg/kg/die). Negativizzatasi in quinta giornata di terapia l'emocoltura e migliorati i parametri ematochimici e le condizioni cliniche generali, veniva dimesso con diagnosi di sindrome nefrosica e strongiloidiasi concordando un *follow-up* ambulatoriale trimestrale per valutare la risposta alla terapia. Dopo tre mesi il paziente veniva invece nuovamente ricoverato presso la stessa U.O. per il ripresentarsi di una notevole ritenzione idro-salina e insufficienza renale acuta con marcata contrazione della diuresi, edemi declivi ed al volto, incremento ponderale di 12 kg, ipoalbuminemia marcata ($<0,50$ g/dl) con creatininemia di 4,4 mg/dl, perdita renale di proteine >40 g/24h, alvo diarroico e addome globoso. Normali i valori emocromocitometrici. La radiografia del torace era nei limiti fisiologici eccetto che per un opacamento del seno costo-frenico dx. Veniva effettuata ricerca di larve rabditoidi di *S. stercoralis* nell'espettorato con esito negativo. Le stesse venivano nuovamente ritrovate nelle feci. Nel siero erano presenti anticorpi anti-*S. stercoralis* di classe IgG mentre le IgE totali erano di 283 U.I./ml (v.n. <100 U.I./ml). Alla gastroduodenoscopia e alla colonscopia non si evidenziavano aspetti patologici. Veniva infine eseguita una tipizzazione linfocitaria che evidenziava una normale distribuzione leucocitaria con linfocitosi assoluta ed espansione dei T-linfociti CD3+ CD4+ (T-helper), così come normali risultavano i valori delle diverse frazioni immunoglobuliniche. Poiché le larve erano ancora evidenziabili dopo un secondo ciclo con albendazolo, il paziente veniva allora trattato con ivermectina (nel frattempo resosi disponibile attraverso la farmacia della Città del Vaticano) alla dose di 200 $\mu\text{g/kg/die}$ per 2 giorni consecutivi e poi al quindicesimo e al sedicesimo giorno. Dopo tre mesi, il paziente ripresentava la sintomatologia legata alla sindrome nefrosica. Tuttavia all'esame parassitologico delle feci non venivano riscontrate larve rabditoidi, erano assenti le IgG anti *S. stercoralis* mentre le IgE totali si riducevano a 139 U.I./ml. Veniva inoltre eseguita colonscopia con biopsie multiple della mucosa con la quale non si evidenziavano alterazioni macroscopiche e microscopiche.

■ DISCUSSIONE

L'infestazione da *S. stercoralis* decorre spesso in forma asintomatica o cronica paucisintomatica ma è noto come in pazienti immunodepressi, si possono avere forme sistemiche potenzialmente fatali [1]. Oltre all'invasione diretta da parte delle larve praticamente di ogni organo, è stato visto che la reazione immunologica contro il parassita gioca un ruolo nella patogenesi della malattia sia in corso di infestazioni complicate che in corso di infestazioni non complicate [3-12].

Nell'iperinfestazione il numero delle larve cresce vertiginosamente generalmente, ma non sempre, in seguito ad un'alterazione del sistema immunitario; da ciò risulta un'esacerbazione dei sintomi e un elevato numero di larve nelle feci e nell'espettorato. Larve possono essere ritrovate a livello delle ulcere biottizzate [1, 11, 12].

Nell'iperinfestazione non disseminata le larve aumentano di numero ma rimangono confinate agli organi coinvolti nel ciclo autoinfettivo, sebbene batteri intestinali, trasportati in circolo dalle larve filariformi o passati in circolo attraverso le ulcere intestinali, possano raggiungere e danneggiare qualsiasi organo, dando luogo a sepsi a decorso molto spesso fatale [1, 11, 12]. Le emocolture di pazienti con iperinfestazione isolano spesso *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Proteus mirabilis*, Stafilococchi coagulasi negativi, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus bovis* e *Streptococcus pneumoniae*. Sono state descritte anche infezioni polimicrobiche [1, 11, 12]. In corso di strongiloidiasi è stata descritta una enteropatia proteino-disperdente in grado di provocare ascite ed edemi periferici da sola o in associazione ad un danno renale a patogenesi immunologica [1].

Infatti, la sindrome nefrosica è stata associata, sebbene raramente, con l'infezione cronica da *S. stercoralis* [4, 5, 8, 9]. Studi sierologici hanno evidenziato che il titolo delle IgG anti-*S. stercoralis* dovrebbe negativizzarsi entro 6-18 mesi dalla fine del trattamento.

La persistenza del titolo anticorpale ai livelli iniziali o comunque a livelli alti deve far valu-

tare la possibilità di un nuovo trattamento (10). Nel nostro paziente, la sindrome nefrosica non è regredita rapidamente, malgrado la negativizzazione coparassitologica dopo trattamento con ivermectina.

Pertanto ipotizziamo che essa fosse sostenuta da un meccanismo immuno-allergico che, innescato dalla presenza in circolo di antigeni di *Strongyloides stercoralis*, sia persistito malgrado la clearance parassitaria.

■ CONCLUSIONI

Il caso descritto ci sembra di un certo interesse perché occorso in paziente immunocompetente e nel quale il precoce riconoscimento dell'infestazione da *Strongyloides* ha permesso di correlare a tale parassitosi tanto la sindrome nefrosica che la batteriemia.

È molto verosimile, d'altra parte, che casi di sindrome nefrosica e/o di sepsi riconducibili ad infestazione strongiloidiasica vengano etichettati come forme primitive in assenza di un esame parassitologico fecale affidato ad occhi esercitati in fase di latenza coprologica.

È pertanto opportuno che, almeno in gruppi a rischio (immigrati o viaggiatori da paesi in via di sviluppo, immunodepressi), l'esame parassitologico delle feci sia inserito nella routine diagnostica della sindrome nefrosica.

Per quanto concerne la terapia eziologica, la nostra scelta è inizialmente caduta sull'albendazolo, unico farmaco in commercio in Italia attivo contro *S. stercoralis*; successivamente, in seguito alla ricomparsa di elementi larvali nelle feci abbiamo utilizzato l'ivermectina. Tale molecola agisce provocando una paralisi tonica della muscolatura periferica dello *Strongyloides stercoralis*, principalmente tramite un aumento della liberazione e della captazione del GABA e si è dimostrata più efficace del più recente albendazolo, confermandosi come molecola di prima scelta nelle forme gravi di strongiloidiasi [1, 13, 14].

Key Words: strongyloidiasis, nephrotic syndrome, bacteraemia

RIASSUNTO

La strongiloidiasi è una geelmintiasi causata da un piccolo nematode a ciclo riproduttivo piuttosto complesso. In Italia la malattia viene segnalata particolarmente nelle aree rurali della pianura padana. La sintomatologia è proteiforme e nell'ospite immunocompromesso le larve possono impiantarsi in ogni organo. Anche la risposta immune sembra giocare un ruolo nella patogenesi della ma-

lattia. Noi presentiamo un caso di strongiloidiasi complicata da sepsi da Gram negativi e sindrome nefrosica in un immigrato dal Sud America, immunocompetente. Mentre la sepsi si è rapidamente risolta, la clearance del parassita si è avuta soltanto dopo trattamento con ivermectina e la sindrome nefrosica era comunque ancora presente a tre mesi di distanza.

SUMMARY

Strongyloidiasis is caused by a small intestinal nematode with a complex life cycle. In Italy the infection is endemic in rural areas of the Po Valley. The clinical syndrome of S. stercoralis encompasses a broad spectrum of symptoms and signs and, in the immunocompromised host, larvae can migrate to different organs and tissues.

Also immune response seems to play a role in the patho-

genesis of the disease. We report a case of strongyloidiasis complicated by Gram-negative sepsis and nephrotic syndrome in an immigrant from South America with a normal immune response.

Whereas sepsis cleared up quickly, parasitic clearance was obtained only after treatment with ivermectin and nephritic syndrome was still present three months after the end of treatment.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Keiser P.B., Nutman T. Strongyloides stercoralis in the Immunocompromised Population. *Clin. Microb. Rev.* 208-217, 2004.
- [2] Scaglia M., Strosselli M., Malfitano A., Brusita R., Gatti S. Strongiloidosi autoctona: un problema parassitologico sempre di attualità nella provincia pavese. *Giorn. Mal. Inf. Parass.* 37, 63-65, 1985.
- [3] Mac Donald A.S., Araujo M.I., Pearce E.J. Immunology of Parasitic Helminth Infections. *Infect. Immun.* 70 (2), 427-433, 2002.
- [4] van Velthuysen M.L., Florquin S. Glomerulopathy associated with Parasitic Infections. *Clin. Microb. Rev.* 13, 1, 55-66, 2000.
- [5] Yee Y.K., Lam C.S., Yung C.Y. et al. Strongyloidiasis as a possible cause of nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* 33(6), e4, 1999.
- [6] Ghotekar L.H., Jayanthi S., Mutha S.M., Dutta T.K., Thappa D.M. Reactive arthritis, psoriasiform lesions and protein losing enteropathy secondary to Strongyloidiasis. *J. Assoc. Physicians India* 51, 395-396, 2003.
- [7] Masseau A., Hervier B., Leclair F., Grossi O., Mosnier J.F., Hamidou M. Strongyloides stercoralis infection stimulating polyarteritis nodosa. *Rev. Med. Intern.* 26(8), 661-663, 2005.
- [8] Morimoto J., Kaneoka H., Sasatomi Y. et al. Disseminated strongyloidiasis in nephritic syndrome. *Clin. Nephrol* 57(5), 398-401, 2002.
- [9] Wong T.Y., Szeto C.C., Lai F.F., Mak C.K., Li P.K. Nephrotic syndrome in strongyloidiasis: remission after eradication with anthelmintic agents. *Nephron* 79(3), 333-336, 1998.
- [10] Genta R.M., Weil G.J. Antibodies to Strongyloides stercoralis larval surface antigens in chronic strongyloidiasis. *Lab. Invest.* 47 (1), 87-90, 1982.
- [11] Lim S., Katz K., Krayden S. et al. Complicated and fatal Strongyloides infection in Canadians: risk factors, diagnosis and management. *CMAJ* 171, 5, 479-484, 2004.
- [12] Vadlamudi R.S., Chi D.S., Krishnaswamy G. Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. *Clin. Mol. Allergy* 30, 4, 8, 2006.
- [13] Geerts S., Gryseels B. Drug Resistance in Human Helminths: Current Situation and Lessons from Livestock. *Clin. Microbiol. Rev.* 13, 2, 207-222, 2000.
- [14] *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, Inc Vol 46 (1189), 2004.